Deutscher Bundestag
13. Wahlperiode

Drucksache 13/3388

21. 12. 95

Antwort
der Bundesregierung

auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Horst Schmidbauer (Nürnberg), Klaus Kirschner, Christel Hanewinckel, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der SPD
— Drucksache 13/3011 —

Zum Stand des Stufenplanverfahrens zur Risikoabwehr bei Antibabypillen der dritten Generation

Seit dem Sommer 1995 ist die englische Öffentlichkeit beunruhigt über eine Reihe unerwarteter Todesfälle und Erkrankungen bei gesunden, jungen Frauen. Ärzte und Öffentlichkeit in Großbritannien fordern Untersuchungen, die den vermuteten Zusammenhang klären soll zwischen den anscheinend gehäuft beobachteten Erkrankungen (Venenthrombosen, Schlaganfällen, Lungenembolien) und der Einnahme der gestodenhaltigen Antibabypille FEMODENE eines deutschen Herstellers, die in Deutschland seit 1987 unter dem Namen FEMOVAN (auch MINULET) auf dem Markt ist. Unter Verdacht nicht vertretbarer schädlicher Wirkungen geriet mit MARVELON eine weitere Pille der sog. dritten Generation mit einem anderen Inhaltsstoff.

Damit erreichte das mit Kontrazeptiva der sog. dritten Generation verbundene Risiko eine internationale Dimension.

Presseberichten zufolge waren die deutschen Gesundheitsbehörden über das möglicherweise erhöhte Risiko zumindest bei gestodenhaltigen Pillen früher und besser informiert als z. B. Gesundheitsbehörden in Großbritannien, nämlich bereits seit 1989.

Bereits ein Jahr nach der Markteinführung fiel der deutschen Gesundheitsbehörde eine unerwartete Häufung von Verdachtsmeldungen im Zusammenhang mit der Einnahme von FEMOVAN/MINULET auf.

Deshalb eröffnete 1989 das Arzneimittelinstitut des vormaligen Bundesgesundheitsamtes (BGA) – heute das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) – das nach dem Arzneimittelgesetz als Instrument zur Risikoabwehr vorgesehene Stufenplanverfahren, zunächst die sogenannte Stufe I. In diesem Rahmen wurden Hersteller und Anwender aufgefordert, auf Nebenwirkungen von niedrigdosierten Pillen zu achten und Ereignisse zu melden.

Bis heute sollen dem Institut im Zusammenhang mit FEMOVAN/MINULET 410 Meldungen über thromboembolische Nebenwirkungen vorliegen, davon zehn Todesfälle.

Die Antwort wurde namens der Bundesregierung mit Schreiben des Bundesminsteriums für Gesundheit vom 19. Dezember 1995 übermittelt.
Die Drucksache enthält zusätzlich – in kleinerer Schrifttype – den Fragetext.

Insgesamt zeichnet sich bereits 1990 eine Verdopplung bis Verdreifachung des Risikos thromboembolischer Ereignisse unter FEMOVAN ab.

Das heißt: Die Zahl der Spontanmeldungen wiesen schon 1989/1990 auf eine Vervielfachung des Thromboembolierisikos bei bestimmten Antibabypillen im Vergleich zu anderen niedrig dosierten Antibabypillen hin.

Damit ergab sich der längst begründete Verdacht, daß gemäß § 5, Abs. 2 AMG gestodenhaltige Präparate bei bestimmungsmäßigen Gebrauch schädliche Wirkungen haben können, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.

Am 18. Oktober 1995 hat die englische Arzneimittelaufsichtsbehörde alle Ärzte aufgefordert, die Verordnung der in Großbritannien vertriebenen gestodenhaltigen Antibabypillen des deutschen Herstellers einzustellen.

Erst danach, am 20. Oktober 1995, leitete das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit der Stufe 2 des Stufenplanverfahrens die Voraussetzungen zur Durchführung von Maßnahmen zum Verbraucherschutz ein.

1. Trifft es zu, daß dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) seit 1988 mehr Meldungen über unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen im Zusammenhang mit FEMOVAN als für andere orale Kontrazeptiva vorliegen?

   Wieviel sind dies bis heute?

   Welche Art von Nebenwirkungen wurden gemeldet, aufgeschlüsselt nach den folgenden Kriterien:

   — alle Erkrankungen mit Blutpfropfbildung,
   — tiefe Venenthrombosen,
   — oberflächliche Venenthrombosen,
   — Lungenembolien,
   — Herzkranzgefäßverschlüsse,
   — ZNS-NS-Durchblutungsstörungen (z. B. Hirninfarkt)?

Es trifft zu, daß dem BfArM seit 1988 mehr Meldungen über Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) im Zusammenhang mit Femovan als für andere orale Kontrazeptiva (OC) vorliegen.

Bis heute (Stichtag 30. November 1995) liegen aus Deutschland insgesamt 417 UAW-Meldungen für Femovan vor. Insbesondere kam es in den Jahren 1989 und 1990 zu einer Häufung der Meldungen nach Publikation einer Arzneimittelschnellinformation des BGA.

Aus dem Bereich Blutpfropfbildung und Durchblutung wurden insgesamt 322 unerwünschte Wirkungen gemeldet, die der Art nach im folgenden aufgeführt werden:

tiefe Venenthrombosen

— tiefe Venenthrombose, nicht weiter spezifiziert,
— tiefe Beinvenenthrombose,
— tiefe Beckenvenenthrombose,
— Mesenterialvenenthrombose,
—Lebervenenthrombose,
— Achsel- und tiefe Armvenenthrombose;

oberflächliche Venenthrombosen

— Venenthrombose, oberflächlich,
— Thrombophlebitis, oberflächlich;

Lungenembolien
- Lungenembolie, nicht weiter spezifiziert,
- Lungeninfarkt,
- Infarktpneumonie;

Herzkranzgefäßverschlüsse
- Myokardinfarkt, Linksherz;

ZNS-Durchblutungsstörungen
- Hirninfarkt, ischaemisch,
- Hirninfarkt, haemorrhagisch,
- Sinusvenenthrombose,
- Symptome, die durch ZNS-Durchblutungsstörungen verursacht werden können
  - Hemiparese,
  - Gesichtsfeldeinschränkung,
  - Sehstörungen anderer Art,
  - Lähmungen,
  - Konvulsionen;

zusätzlich
- andere arterielle Thrombosen,
- nicht näher bezeichnete Thrombosen und Thrombophlebitiden.

2. Wie viele Frauen sind zu Schaden gekommen, weil sie statt der als unbedenklich eingeschätzten Kontrazeptiva der zweiten Generation, die seit etwa 1973 allgemein verfügbar waren, solche der dritten Generation einnahmen vor dem Hintergrund, daß
   - nach amtsinternen Berechnungen z. B. bei FEMOVAN/MINULET ein verdoppeltes Risiko von tiefen Venenthrombosen bis hin zur Lungenembolie bestand,
   - drei international angelegte Überwachungsstudien ebenfalls die Annahme einer Risikoverdoppelung im Vergleich zu niedrigdosierten Pillen der sog. zweiten Generation ergeben haben?

   In wie vielen Fällen kam es dabei zu dauerhaften Gesundheitsschäden, zu Invalidisierungen oder zu Todesfällen?

   Wie ist das durchschnittliche Alter der betroffenen Frauen, aufgeschlüsselt nach den Kategorien in Frage 1?

Die Frage kann nur anhand einer Analyse der dem BfArM vorliegenden Spontanmeldungen beantwortet werden. Es wird in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß die Fälle, über die im Spontanmeldesystem berichtet wird, nur eine Teilmenge derer darstellen, die insgesamt in der Bundesrepublik Deutschland tatsächlich aufgetreten sind.

Von einem Schaden kann im Kontext der Frage nur bei denjenigen Frauen gesprochen werden, die nach Einnahme eines OC der dritten Generation ein schwerwiegendes venöses thromboembolisches Ereignis (VTE), wie in den Studien von Spitzer, Jick und WHO dargestellt, erlitten haben. Ein ggf. vermeidbarer Schaden kann angenommen werden, wenn ein VTE aus heutiger

Sicht bei Anwendung eines OC der zweiten Generation mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit aufgetreten wäre.

Dementsprechend kann festgestellt werden, daß in den Angaben zu 88 vorliegenden UAW-Verdachtsfällen, in denen es unter der Anwendung eines desogestrel- oder gestodenhaltigen OC zu einem VTE kam, vermerkt ist, daß zum Zeitpunkt der Berichterstattung der Ausgangszustand noch nicht wieder hergestellt war. In den Angaben zu weiteren 71 Fällen war vermerkt, daß Folgeschäden bestanden. In weiteren 22 Fällen war angegeben, daß die Patientinnen VTE erlitten hatten und verstorben waren. Dabei ist darauf hinzuweisen, daß die genannten Zahlen das angeben, was gemeldet wurde unabhängig von einer Kausalitätsbewertung des BfArM.

Die Daten der drei neueren seit dem 16. Oktober 1995 verfügbaren epidemiologischen Studien (WHO, Spitzer, Jick) erlauben erstmals einen Häufigkeitsvergleich von VTE verschiedener OC. Vom heutigen Erkenntnisstand her kann mit der Unsicherheit, daß diese Studien bei Reevaluierung noch korrigiert bzw. anders interpretiert werden müssen, angenommen werden, daß etwa die Hälfte dieser VTE-Fälle unter OC der sog. zweiten Generation wahrscheinlich nicht aufgetreten wären.

Eine weitere Unsicherheit besteht darin, daß zum jetzigen Zeitpunkt die unterschiedliche Häufigkeit von Herzinfarkten bei Anwenderinnen von OC der zweiten oder dritten Generation noch nicht sicher bestimmbar ist; in bezug auf das Herzinfarkt-Risiko weisen die Daten der drei angesprochenen Studien auf eine mögliche, aber statistisch noch nicht abgesicherte günstigere Risikosituation der gestoden-/desogestrelhaltigen OC im Vergleich zu OC der zweiten Generation hin.

Das durchschnittliche Alter der Frauen, bei denen es unter der Anwendung eines OC der dritten Generation zu dauerhaften Gesundheitsschäden, zu Invalidisierungen oder zum Tod kam, betrug in den Fällen von

— Erkrankungen mit Blutpfropfbildung 25 Jahre,

— tiefen Venenthrombosen 23 Jahre,

— Lungenembolien 23 Jahre,

— Herzkranzgefäßverschlüssen 35 Jahre,

— ZNS-Durchblutungsstörungen 28 Jahre.

3. Wie hoch schätzt die Bundesregierung die Folgelasten in Form chronischer Gesundheitsschäden, Arbeitsunfähigkeiten u. a. für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) bzw. für die Rentenversicherung, und welche gesetzgeberischen Konsequenzen gedenkt die Bundesregierung daraus zu ziehen?

Vor dem Hintergrund der oben (Antwort zu Frage 2, Absätze 4 und 5) beschriebenen Unsicherheiten ist der Bundesregierung eine Antwort auf der Basis einer seriösen Schätzung nicht möglich.

4. Wie viele Frauen insgesamt nehmen in Deutschland jährlich die Pille, wie viele davon die jetzt unter dem Verdacht des erhöhten Thrombose-Risikos stehenden gestoden- bzw. desogestrelhaltigen Präparate?

   Wie viele Erkrankungen bei den Anwenderinnen von gestoden- bzw. desogestrelhaltigen Pillen lassen sich durch eine Umstellung auf andere niedrig dosierte Präparate verhindern?

In Deutschland nehmen nach hiesiger Schätzung knapp sieben Millionen Frauen die Pille, davon ca. zwei Millionen gestoden- bzw. desogestrelhaltige Präparate.

Nach Ansicht des BfArM kann derzeit nicht davon ausgegangen werden, daß sich in der Bilanz durch einen Präparatewechsel von gestoden- bzw. desogestrelhaltigen OC auf andere niedrigdosierte Präparate Erkrankungen bei den Anwenderinnen verhindern lassen.

Der Grund dafür liegt darin, daß die mit einer Umstellung durch Präparatewechsel in großem Ausmaß erzielbare Risikominderung in bezug auf thromboembolische Ereignisse – auch wenn sie, zumindest bei jüngeren Frauen, für wahrscheinlich gehalten wird – noch nicht mit hinreichender Sicherheit als größer erscheint als der mögliche Nachteil, der bei dem Teil der Frauen auftreten könnte, die im Rahmen eines OC-Wechsels Fehler machen und sich ggf. zum Schwangerschaftsabbruch entschließen.

Deshalb hat das BfArM in seinem Bescheid vom 6. November 1995 die Erstanwendung für Frauen unter 30 Jahren untersagt (Kontraindikation) mit dem Ziel einer Risikoverminderung hinsichtlich VTE bei jungen Frauen, die zum ersten Mal die Pille einnehmen.

5. Aus welchen Gründen und aufgrund welcher Risikodatenlage hat das BGA im Januar 1989 für FEMOVAN/MINULET das Stufenplanverfahren Stufe 1 nach § 63 AMG eingeleitet?

Das BGA hat am 1. März 1989 ein Stufenplanverfahren der Stufe I eingeleitet, das alle in bezug auf die Östrogenkomponente (Ethinylestradiol, EE_2) niedrig dosierten OC einbezog, um den Erkenntnisstand über mögliche Unterschiede zwischen relativen Risiken für Frauen, die gestodenhaltige oder andere OC anwenden, zu erweitern.

Ausgangspunkt waren zum einen 20 dokumentierte Fälle aus Deutschland und Großbritannien von z. T. schwerwiegenden thromboembolischen Komplikationen bei Frauen, die Femovan eingenommen hatten. Zum anderen hatte Prof. Kuhl, Frankfurt, in einer Publikation dargestellt, daß im Blutplasma von Frauen, die Femovan eingenommen hatten, höhere EE_2-Konzentrationen gemessen wurden als im Blut von Marvelon-Anwenderinnen. Da der Literatur zufolge hohe EE_2-Dosen bzw. -Plasmaspiegel das Auftreten von VTE begünstigen, schien dieser Befund zunächst die Deutung der vermehrten VTE-Spontanmeldungen als Ausdruck einer wahren Risikoerhöhung nahezulegen, was

zwischenzeitlich widerlegt werden konnte (siehe Antwort zu Frage 11).

6. Warum hat das BGA nicht bereits im April 1989 oder zu einem späteren Zeitpunkt die Stufe 2 eingeleitet, nachdem im BGA-Pressedienst vom 24. Februar 1989 berichtet wurde, es sei „deutlich, daß es sich um ein beachtenswertes Risiko handele" und im März 1989 das Berliner Arznei-Telegramm von drei Todesfällen sowie 18 Erkrankungen in Deutschland bzw. elf in England berichtet hat und nachdem im Juni 1990 das ARD-Magazin Monitor auf die besonderen Risiken bei FEMOVAN/MINULET hingewiesen hatte?

Alle OC, die aus einer Östrogen/Gestagen Kombination bestehen, haben der Art nach die gleichen Risiken in bezug auf die UAW im Blutgerinnungssystem, zur Diskussion stehen unterschiedliche Häufigkeiten insbesondere der VTE.

Das Risiko der Anwendung von Femovan/Minulet kann deshalb nicht isoliert und absolut gesehen, sondern nur im Verhältnis zu therapeutischen Alternativen beurteilt werden.

Das Amt hat als Voraussetzung für die Einleitung eines Stufenplanverfahrens in Stufe II den begründeten Verdacht angesehen, daß die Wahrscheinlichkeit der Verursachung schädlicher Wirkungen bei diesen höher sei als bei anderen vergleichbaren Präparaten.

Daher konnten auch weder die Einstufung des Risikos als „beachtenswert" noch Berichte von Erkrankungen und Todesfällen unter Femovan/Minulet zu einschneidenden Maßnahmen im Sinne von Verkaufsbeschränkungen führen, so lange es nicht als hinreichend wahrscheinlich angenommen werden konnte, daß die Risiken bei Anwendung alternativer OC geringer wären.

Aus heutiger Sicht muß die damalige Skepsis aufgrund der Einschätzung der Aussagekraft der Daten als richtig angesehen werden. Eine Verkaufseinschränkung der gestodenhaltigen OC hätte zu einem Ausweichen der Frauen auf das vom Arznei-Telegramm und auch von Prof. Kuhl als günstiger dargestellte Desogestrel-Präparat Marvelon geführt, welches inzwischen als im gleichen Maße wie gestodenhaltige OC risikobehaftet erscheint.

Dies zeigt auch deutlich, daß das Instrument der Spontanerfassung von UAW nur bedingt zum Vergleich des Risikopotentials verschiedener Arzneimittel geeignet ist.

7. Welche Konsequenzen wurden aus dem Ausgang des Verfahrens der Firma Schering gegen den WDR (Monitor) gezogen, in dem entgegen dem Verbotsantrag der Firma die Richtigkeit der Risikodaten zu FEMOVAN in der Monitorsendung vom 6. Juni 1990 bestätigt wurde?

Nach den hier vorhandenen Unterlagen hat die Firma Schering gegen den WDR wegen der Verbreitung ihrer Ansicht nach unwahrer Behauptungen geklagt. Die dem Amt vorliegende Sachlage wurde durch das Verfahren nicht geändert.

8. Welche handlungsbestimmende Differenz besteht zwischen einem „beachtenswerten Risiko" und einem „begründeten Verdacht" gemäß § 5 AMG nach Auffassung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bzw. der Bundesregierung?

Ein „beachtenswertes Risiko" ist ein Risiko, dessen Kenntnis als wichtig zur Vermeidung oder Erkennung von Schäden anzusehen ist, so daß die betroffenen Personen darüber informiert werden sollten. Im vorliegenden Fall (BGA-Pressedienst vom 24. Februar 1989) war der bei Ärzten und Patientinnen verbreiteten Meinung entgegenzutreten, unter gestodenhaltigen OC träten weniger schwerwiegende Komplikationen auf.

Der „begründete Verdacht" ist ein Begriff aus dem AMG, der als unbestimmter Rechtsbegriff der Auslegung bedarf und der Kontrolle durch die Verwaltungsgerichte unterliegt.

Im vorliegenden Fall (Stufenplan-II-Bescheid vom 6. November 1995) ging und geht es um den begründeten Verdacht, daß die Anwendung desogestrel- und gestodenhaltiger OC mit schädlichen Wirkungen verbunden ist, die angesichts der Verfügbarkeit alternativer OC mit einem günstigeren Nutzen/Risiko-Verhältnis nicht in Kauf zu nehmen sind. Erst ein solcher begründeter Verdacht zwingt zu Risikominderungsmaßnahmen im Stufenplanverfahren der Stufe II.

9. Welche Maßnahmen zur Klärung des Risikos bei gestodenhaltigen Präparaten mit welchen Ergebnissen haben das BGA bzw. der Hersteller selbst ab 1989 ergriffen, um im Schwebezustand zwischen Verdacht und wissenschaftlichem Beweis eine Schädigung der Anwenderinnen zu verhindern?

Das BGA bzw. BfArM befand sich während der Laufzeit des Stufenplanverfahrens, Stufe I zwischen März 1989 und Oktober 1995 nicht – wie die Frage formuliert – im Schwebezustand zwischen Verdacht und wissenschaftlichem Beweis. Es hatte vielmehr zu Beginn der Ermittlungen Hinweise auf die Möglichkeit von Arzneimittelrisiken im Sinne von Punkt 6.1, aber noch keinen begründeten Verdacht im Sinne von Punkt 6.2 der Verwaltungsvorschrift nach § 63 AMG, nämlich das gestodenhaltige OC bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen (§ 5 AMG), also insbesondere, daß schwerwiegende UAW häufiger seien als bei anderen OC.

Unmittelbare Maßnahmen zum Schutz von OC-Anwenderinnen erfolgten durch Information der Fachkreise und der Öffentlichkeit (Verbraucherinnen) sowie durch das Stufenplanverfahren in Stufe II vom Dezember 1992, in dem eine Reihe von Warnhinweisen für alle OC angeordnet wurden (unter Nebenwirkungen: VTE-Risiko, zusätzliche Risikofaktoren: Rauchen, Bluthochdruck, Fettstoffwechsel- und Gerinnungsstörungen, Übergewicht, Krampfadern, frühere Thrombosen und Venenentzündungen; unter Gegenanzeigen: Raucherinnen; unter Warnhin-

weise: nochmaliger Hinweis auf Risiken sowie sorgfältige Abwägung der Anwendung). Neben umfangreicher Korrespondenz mit den pharmazeutischen Unternehmern im Rahmen des Stufenplanverfahrens der Stufe I vom 1. März 1989, mehreren Expertengesprächen, der Auswertung von Spontanmeldungen und klinischen Untersuchungen, wurden die pharmakokinetischen Daten systematisch ausgewertet und beurteilt.

Außerdem wurde die Firma Schering aufgefordert, eine Fall-Kontroll-Studie zur Klärung des relativen Risikos der Anwendung gestodenhaltiger gegenüber anderen OC durchzuführen (Spitzer-Studie), mit der jetzt u. a. die getroffenen Maßnahmen begründet werden.

10. Wie bewertet die Bundesregierung die Tatsache, daß der Hersteller im Mai 1990 trotz des Verbotes vom August 1987 die Endverbraucher-Werbung für FEMOVAN wieder aufnimmt und das BGA die Mißachtung seiner Auflage lediglich mit „Befremden" zur Kenntnis nimmt?

Gemäß § 10 des Heilmittelwerbegesetzes ist die Werbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel außerhalb der Fachkreise, also auch bei Endverbraucherinnen, nicht zulässig. Es liegen dem BfArM keine Hinweise auf einen Verstoß gegen diese Bestimmung vor. Für die Überwachung ist nicht das BfArM, sondern die Landesbehörde zuständig.

Im Rahmen des Stufenplanverfahrens wurde seitens der Firma Schering mitgeteilt, daß bei einer Neukonzeption der Anzeigen in Fachzeitschriften eine bestimmte Art der Werbung vorübergehend eingestellt werde. Nach Wiederaufnahme der Werbung wurde seitens des BGA Kritik gegenüber der Firma Schering an einzelnen Aussagen geübt und die zuständige Landesgesundheitsbehörde, in diesem Fall die Senatsverwaltung für Gesundheit Berlin, eingeschaltet. Diese ist dann gegenüber der Firma tätig geworden. Ein gleiches Vorgehen wurde auch in bezug auf Werbeaussagen der Firma Wyeth praktiziert.

11. Trifft es zu, daß im August 1994 amtsintern aufgrund der Bewertung von Ergebnissen von Phase-IV-Studien und zur Pharmakokinetik bei FEMOVAN beschlossen wurde, das Ruhen der Zulassung bei FEMOVAN anzuordnen?

Ein Beschluß des Amtes, das Ruhen der Zulassung von Femovan anzuordnen, ist nicht getroffen worden.

Auf einer Nebenwirkungssitzung im Juni 1994 wurde beschlossen, daß auf der Basis einer Evaluierung der Thromboemboliefälle, die in drei Phase-IV-Studien (zwei zu gestodenhaltigen OC, eine zu norgestimathaltigen OC) gefunden wurden, und der Evaluierung der Pharmakokinetik gestodenhaltiger OC, ein Anhörungsschreiben in Stufe II zu erstellen sei.

Im August 1994 gab es eine Vorlage aus dem für OC zuständigen Fachgebiet mit dem Vorschlag, zum Ruhen der Zulassung anzu-

hören. Jedoch waren in diesem Entwurf die pharmakokinetischen Daten gestodenhaltiger OC nicht berücksichtigt. Eine eingehende Evaluierung der Pharmakokinetik durch einen Mitarbeiter eines anderen Fachgebietes des BfArM wurde im September 1994 vorgelegt. In dieser wurde u. a. dargestellt, daß frühere Befunde von Prof. Kuhl, Frankfurt, Gestoden führe zu erhöhten Plasmaspiegeln von EE_2, als widerlegt anzusehen seien (vgl. Antwort zu Frage 5). Hiermit entfiel ein entscheidender Grund für die Einleitung der Stufe II.

Nach Ansicht des zuständigen Abteilungsleiters waren die drei vorliegenden Phase-IV-Studien nur begrenzt miteinander vergleichbar, da sie nicht auf Häufigkeitsvergleich angelegt waren und von drei verschiedenen Firmen zu unterschiedlichen Zeiten und nach Designs durchgeführt wurden, die sich in einigen bedeutsamen Punkten voneinander unterschieden. Deshalb waren die Studien als alleinige Begründung für die Einleitung der Stufe II nicht ausreichend, so daß der Entwurf des für OC zuständigen Fachgebietes nicht weiter verfolgt wurde.

12. Trifft es zu, daß entgegen dieser internen Risikobewertung und Beschlußlage der zuständige Abteilungsleiter diesen Beschluß bis zum 20. Oktober 1995 nicht exekutiert hat?

    Wenn ja, aus welchen Gründen unterblieb diese bzw. eine andere Risikoabwehrmaßnahme, und wer von den Dienstvorgesetzten des zuständigen Abteilungsleiters ist dafür verantwortlich?

Aus der Antwort zu Frage 11 geht hervor, daß es keinen Beschluß zur Anordnung des Ruhens der Zulassung von Femovan gab, da die Voraussetzungen für einen solchen nicht vorlagen.

Maßnahmen des BfArM zur Risikoaufklärung zwischen August 1994 und Oktober 1995, die ggf. zu Risikoabwehrmaßnahmen führen konnten, waren zum einen die o.g. Erstellung einer umfangreichen Analyse der Pharmakokinetik verschiedener Gestagene, also auch Gestoden, und ihrer Interaktion mit Östrogenen, zum zweiten die Einsichtnahme in vorläufige Daten aus der WHO-Studie und deren Bewertung und zum dritten die Aufforderung an Prof. Spitzer, eine Zwischenauswertung seiner epidemiologischen Studie vorzunehmen und dem BfArM relevante Daten daraus zur Verfügung zu stellen. Letzteres erfolgte am 9. Oktober 1995.

13. Wann und wie konkret wurde der Minister über die Risikomeldungen bei Antibabypillen der dritten Generation informiert?

Da hier der Begriff „Antibabypillen der dritten Generation" verwendet wird, wird die Frage so verstanden, daß auf die Weitergabe von Informationen über Risiken abgezielt wird, die mit der Anwendung desogestrelhaltiger und gestodenhaltiger OC gleichermaßen verbunden sind.

Über ein möglicherweise erhöhtes Risiko bei der Anwendung von OC der sog. dritten Generation gegenüber solchen der sog.

zweiten Generation wurde das Ministerium erstmals noch an demselben Tag unterrichtet, an dem auch das BfArM erstmals diese Information von der WHO erhalten hat, nämlich am 30. Mai 1995. Danach erhielt das BMG im Juli 1995 einen Bericht über die Tagung der WHO vom 10. Juli 1995, auf der die vorläufigen Daten der WHO-Studie in einem erweiterten Kreis von Fachleuten diskutiert wurden.

Die Leitung des BMG ist über die aus der WHO-Studie sich ergebende Risikoeinschätzung erstmalig durch ausführlichen Vermerk vom 2. Juni 1995 informiert und sodann kontinuierlich über die weitere Entwicklung in Kenntnis gesetzt worden.

Im übrigen war das BMG als eine der laut Stufenplan am Informationsaustausch beteiligten Stellen routinemäßig über die laufenden Verfahren informiert worden.

14. Welche Konsequenzen hat das Ministerium aus der internen Dienstaufsichtsbeschwerde vom Dezember 1994 und aus der externen Dienstaufsichtsbeschwerde vom Mai 1995 gezogen?

Ein als Dienstaufsichtsbeschwerde einzuordnendes Schreiben vom Dezember 1994 liegt dem BMG nicht vor.

Die externe Dienstaufsichtsbeschwerde vom Mai 1995 (Dr. M.) wurde wie aus der Anlage ersichtlich beantwortet.

15. Warum tolerierte das BGA bzw. das Nachfolgeinstitut jahrelang widerspruchslos Diskrepanzen zur Thromboembolie-Häufigkeit von FEMOVAN zwischen der Schering-Publikation von Brill, Albring und Norpoth in der Çontraception" und den amtsinternen Nachprüfungen, wie sie im Arznei-Telegramm 6 (1995) beschrieben wurden?

Aufgabe des BGA bzw. BfArM ist es, für seine Arbeit möglichst valide und richtige Daten zu erhalten und diese zur Grundlage seiner Risikobewertung zu machen.

Daten oder Dateninterpretationen pharmazeutischer Unternehmer werden vom BfArM naturgemäß kritisch analysiert. Wenn das Institut zu einer abweichenden Einschätzung der vorgelegten Daten des pharmazeutischen Unternehmers gelangt, werden diese für die Beurteilung des Arzneimittels und die Maßnahmen des Instituts dementsprechend berücksichtigt. Dies gehört zur Alltagsarbeit des Instituts. Dagegen kann es nicht Aufgabe des Instituts sein, dafür zu sorgen, daß an jeder Stelle, an der seiner Ansicht nach falsche Daten abgedruckt sind, diese korrigiert werden.

16. Warum hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nicht wenigstens im Juli 1995 die Stufe 2 eingeleitet, nachdem zu diesem Zeitpunkt durch internationale Studien, die bis heute nur dem Amt und dem Ministerium vorliegen, der Verdacht eines erhöhten Thrombose-Risikos bei gestoden- bzw. desogestrelhaltigen Antibabypillen erhärtet wurde?

Im Juli 1995 lagen nur vorläufige Daten der WHO-Studie vor. Daten aus den beiden anderen neuen epidemiologischen Studien kannte das BfArM zu diesem Zeitpunkt noch nicht. Im Gegenteil: Die WHO hatte im Juli ausdrücklich bemerkt, wie wichtig die Frage sei, ob ihre Daten durch andere Studien bestätigt oder in Frage gestellt würden.

Daß mittlerweile auch Daten aus einer zweiten Fall-Kontroll-Studie (Prof. Spitzer) vorliegen, ist im wesentlichen auf die Initiative des BfArM zurückzuführen, welches Prof. Spitzer zu einer Zwischenauswertung seiner Studie aufgefordert hat.

Erst die Daten dieser Zwischenauswertung zusammen mit den, dem BfArM erstmals am 16. Oktober 1995 zugänglich gemachten, vorläufigen Befunden aus einer Studie von Prof. Jick führten zu dem begründeten Verdacht auf ein unvertretbares Maß an schädlichen Wirkungen bei gestoden- und desogestrelhaltigen OC der dritten Generation. Dieses hat nach einer ersten Diskussion der Daten mit den europäischen Schwesterbehörden (17. bis 19. Oktober 1995) zur Einleitung des Stufenplanverfahrens in Stufe II am 20. Oktober 1995 und nach weiterer Diskussion im CPMP auch mit den Autoren und den betroffenen Firmen, denen das BfArM die vorliegenden Teile der Studien zur Verfügung gestellt hat, zur Erstellung des Bescheides vom 6. November 1995 geführt.

17. Welche neuen Erkenntnisse veranlaßten das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 20. Oktober 1995 das Stufenplanverfahren Stufe 2 einzuleiten?

Aus den vorläufigen Daten dreier epidemiologischer Studien geht die Erkenntnis hervor, daß desogestrel- und gestodenhaltige OC wahrscheinlich ca. zweimal so häufig zu VTE führen wie OC der sog. zweiten Generation, z. B. mit dem Gestagen Levonorgestrel. Dieses veranlaßte das BfArM zur Einleitung des Stufenplanverfahrens in Stufe II. In anderen Mitgliedstaaten der EU wurden bisher keine Maßnahmen von gleicher Tragweite und Verbindlichkeit angeordnet.

18. Werden die Schwächen des Amtes bei einer raschen, konsequenten und verläßlichen Risikoerfassung und Risikoabwehr nach dem Arzneimittelgesetz durch personelle Konsequenzen behoben, wenn keine Konsequenzen gezogen werden, warum nicht?

Die Bundesregierung teilt die Auffassung der Fragesteller in bezug auf angebliche Schwächen des BfArM nicht.

Anlage

Das BGA hat im Dezember 1992 im Stufenplanverfahren für alle OC angeordnet, daß Änderungen bezüglich thrombembolischer Komplikationen in die Produktinformationen aufgenommen werden.

Da die thromboembolischen Risiken aller OC qualitativ gleichartig sind, ist die Frage nach verifizierbaren Häufigkeitsunterschieden relevant. In der pharmakoepidemiologischen Wissenschaft gelten als geeignete Methoden zur Ermittlung wahrer Häufigkeitsunterschiede zwischen arzneimittelbedingten Ereignissen solche Studien, in denen ein Vergleich bereits im Plan als Ziel formuliert ist und in denen hinsichtlich des untersuchten Personenkollektivs und der Art der Untersuchung Strukturgleichheit, Repräsentationsgleichheit und Beobachtungsgleichheit gegeben sind. Diese Kriterien können randomisierte prospektive Vergleichsstudien, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien erfüllen.

Die in der Dienstaufsichtsbeschwerde angesprochenen Phase-IV-Untersuchungen sind keine solchen Untersuchungen.

Dem BfArM liegen nur zu drei oralen Kontrazeptiva (OC), nämlich zu Femovan und Minulet sowie zu Cilest, welches das Gestagen Norgestimat enthält, Phase-IV-Untersuchungen vor, deren Umfang in der gleichen Größenordnung liegt („Gestoden-F-Studie", „Gestoden-M-Studie" bzw. „Cilest-Studie"). Zu diesen Studien wird wie folgt Stellung genommen:

1. Die Anlage der Studien läßt einen direkten Vergleich ihrer Ergebnisse als problematisch erscheinen. Die Studien waren nicht als vergleichend geplant, sie wurden von drei verschiedenen Firmen zu unterschiedlichen Zeiten und nach Designs durchgeführt, die sich in einigen, möglicherweise bedeutsamen Punkten voneinander unterscheiden. Die Cilest-Studie wurde nicht nur ein bzw. zwei Jahre vor den beiden anderen, sondern im Gegensatz zu diesen als Phase-III-Studie zum Zweck der Zulassung begonnen und nach der Zulassung als Phase-IV-Studie beendet. Der Prüfplan verlangte im Gegensatz zu beiden anderen Studien z. B. explizit, daß die Probandinnen sich in einem guten Allgemeinzustand befinden mußten.

2. Die in den Studien aufgetretenen bedrohlichen thrombembolischen Ereignisse zeigen gemessen an den o.g. Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Untersuchungen nur geringe Unterschiede. Diese sind teilweise relativ größer zwischen den beiden Studien mit den substanzgleichen Präparaten Gestoden-F (F) und Gestoden-M (M) als zwischen dem anders zusammengesetzten Cilest (C) und dem diesem OC am nächsten kommenden Gestoden-haltigen Arzneimittel. Die Daten zeigen, daß sich hier die bekannte grundsätzliche Schwäche des methodischen Instruments eines Vergleichs zwischen nicht auf Vergleich angelegten Untersuchungen manifestiert hat. Die Ergebnisse

geben zwar Hinweise auf einen Unterschied zwischen den verschiedenen OC, stellen für sich genommen aber keine ausreichende Basis für die Annahme eines „begründeten Verdachts" dar, der zum Widerruf oder zur Suspendierung der Zulassung für Gestoden-haltige OC zwingen würde. Ein solcher Verdacht könnte sich evtl. aus den Ergebnissen der unter Leitung von Prof. Spitzer (PIPTA) derzeit durchgeführten und noch nicht abgeschlossenen internationalen Fall-Kontroll-Studie zum Risiko der OC-Anwendung ergeben.

Das BfArM hat analysiert, ob sich in den vorliegenden Daten zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Gestodens Argumente dafür finden, daß der o.g. Unterschied relativer Häufigkeiten thromboembolischer Ereignisse auf einem wahren Unterschied im entsprechenden Gefährdungspotential der verschiedenen OC beruht. Hierzu wurde bis September 1994 zunächst eine umfangreiche Literaturübersicht erarbeitet, aus der insbesondere auch die Defizite in den vorliegenden Erkennntnissen zur Pharmakokinetik und -dynamik der in den verschiedenen OC eingesetzten Sexualsteroide deutlich werden.

Diese Analyse möglicher spezieller Eigenschaften des Gestodens ist sehr schwierig und noch nicht abgeschlossen. Sie hat aber bereits deutlich gemacht, daß dem Gestoden sicher nicht, wie dieses früher von einigen Autoren angenommen wurde, eine besondere Wirkung in dem Sinne zukommt, daß es zu wesentlich erhöhten Plasmaspiegeln des mit ihm kombinierten Östrogens Ethinylestradiol (EE 2) führt. Andererseits korrelieren der bisherigen Literatur zufolge vermehrte OC-bedingte thromboembolische UAW am venösen Gefäßsystem – und nur hier gibt es zahlenmäßige Unterschiede zwischen den o.g. Phase-IV-Studien – mit erhöhten Östrogen- und nicht mit hohen Gestagen-Konzentrationen im Plasma.

Als eine andere Stütze für die Annahme wahrer, möglicherweise in den Phase-IV-Studien zum Ausdruck gekommener Risikounterschiede zwischen Gestoden-haltigen und anderen OC kamen die UAW-Spontanmeldungen in Betracht. Die im BGA in früheren Jahren beobachtete vermehrte Häufigkeit von Spontanmeldungen zu thromboembolischen Komplikationen unter Femovan, die nach der Publikation eines entsprechenden ASI im Februar 1989 einen vorübergehenden Gipfel gebildet hatte, ist wieder zurückgegangen. Es bestehen zwar immer noch Unterschiede zwischen den Meldungen zu Femovan und Minulet einerseits und denen zu zwei als Vergleichspräparate betrachteten OC, Cilest und Marvelon andererseits, doch lagen die Meldungen zu Minulet 1993 nur noch vernachlässigbar über denen zu Marvelon. Abgesehen davon, daß Spontanmeldungen letztlich nur Signalcharakter haben können, ist hieraus erkennbar, wie stark die publikationsinduzierte Bias war.

Das BfArM prüft, ob über die derzeit in den Packungsbeilagen enthaltenen Formulierungen hinaus, Warnhinweise für die Patientinnen erforderlich sind. Dies könnte z. B. in Form einer optischen Hervorhebung geschehen.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) handelt aus hiesiger Sicht korrekt. Bis weitere Daten und Erkenntnisse aus auf Häufigkeitsvergleich angelegten Studien vorliegen, ist die Vorgehensweise des BfArM gerechtfertigt. Die Dienstaufsichtsbeschwerde ist deshalb unbegründet.

Druck: Thenée Druck, 53113 Bonn, Telefon 91781-0
Vertrieb: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 13 20, 53003 Bonn, Telefon (02 28) 3 82 08 40, Telefax (02 28) 3 82 08 44
ISSN 0722-8333